

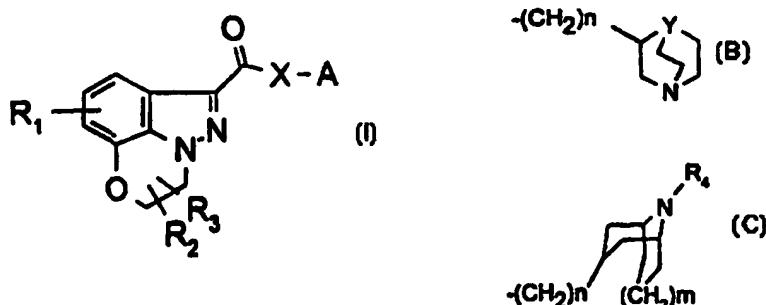


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 519/00, A61K 31/535 // (C07D 519/00, 498:00, 451:00) (C07D 519/00, 498:00, 453:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/20633
			(43) Date de publication internationale: 29 avril 1999 (29.04.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02221			(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Date de dépôt international: 16 octobre 1998 (16.10.98)			
(30) Données relatives à la priorité: 97/13149 21 octobre 1997 (21.10.97) FR			
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SYNTHE-LABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR). GAUTIER, Claudie [FR/FR]; 77, boulevard de Picpus, F-75012 Paris (FR). ALETRU, Michel [FR/FR]; 40, rue des Grands Champs, F-75020 Paris (FR). BOVY, Philippe, R. [BE/FR]; 13, rue 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR).			
(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).			

(54) Title: BENZOXAZINE DERIVATIVES, PREPARATION AND APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES DE BENZOXAZINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: R₁ represents a hydrogen atom, a halogen, a C₁-C₄ alkyl, methyl, hydroxy or amino group; R₂ and R₃, identical or different, represent a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a phenyl or a benzyl; X represents an oxygen atom, a -NH- or -N(C₁-C₄ alkyl)- group; and A is a group of formula (B) or (C) in which: Y represents a nitrogen atom or a methylene group; R₄ represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, or a benzyl; n is equal to 0 or 1; and m is equal to 0 or 1. Said compounds have an antagonist activity for 5-HT₃/5-HT₄ receptors.

(57) Abrégé

Composés de formule générale (I) dans laquelle: R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C₁₋₄ alcoxy, méthyle, hydroxy ou amino, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, un phényle ou un benzyle, X représente un atome d'oxygène, un groupe -NH- ou -N(C₁₋₄ alkyle)-, et A est un groupe de formule (B) ou (C) dans lesquelles: Y représente un atome d'azote ou un groupe méthylène, R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, ou un benzyle; n est égal à 0 ou 1, et m est égal à 0 ou 1, doués d'une activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃/5-HT₄.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

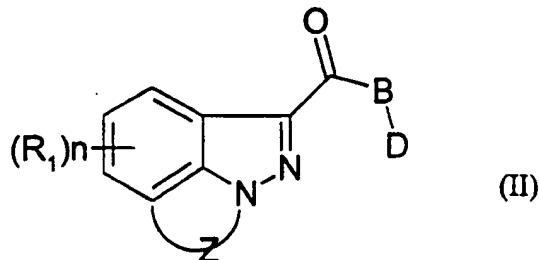
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

DÉRIVES DE BENZOXAZINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION
EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 benzoxazine, leur préparation et leur application en
thérapeutique, plus particulièrement en tant qu'antagonistes
des récepteurs 5-HT₃/ 5-HT₄.

La demande de brevet européen n°0 350 130 divulgue les
10 composés de formule (II) :

15



et plus particulièrement les dérivés de tétrahydro-quinoléine suivants: le N-(endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrazolo[4,5,1-ij]quinoline-2-carboxamide, le N-(endo-9-méthyl-9-azabicyclo[3,3,1]oct-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrazolo[4,5,1-ij]quinoline-2-carboxamide, l'hydrochlorure de N-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrazolo[4,5,1-ij]quinoline-2-carboxamide et le 25 7,8-dihydro-6H-pyrazolo[4,5,1-ij]quinoline-2-carboxylate de N-endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yle.

Cette demande décrit des composés possédant à la fois une affinité spécifique vis à vis du récepteur 5-HT₃ ("neuronal 30 5-HT) et se comportant uniquement comme des antagonistes des récepteurs de sous type 5-HT₃. En effet le test de Bezold-Jarish est caractéristique de l'activité in vivo vis à vis des récepteurs de sous type. Toutefois, rien dans cette demande n'est mentionné quant à la possible activité de ces 35 composés sur d'autres sous-type de récepteurs 5-HT, tels que notamment 5-HT₄.

D'autre part, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ sont bien connus et ont une spécificité comme antiémétiques, plus

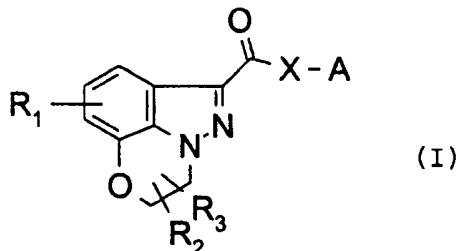
particulièrement comme antiémétiques lors de l'utilisation d'anticancéreux fortement émétisants. De tels composés sont par exemple ceux de la classe des sétrons, tel que l'Ondansetron ou Granisetron.

5

De façon surprenante, il a été constaté que les dérivés de benzoxazine, selon l'invention, présentent une activité mixte équilibrée comme antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄. On entend par activité mixte équilibrée, un composé qui a une 10 affinité équivalente à la fois pour le récepteur 5-HT₃ et le récepteur 5-HT₄, c'est à dire un rapport d'affinité 5-HT₄/5-HT₃ de l'ordre de 0,5 à 5 et de préférence, 0,5 à 2,5. Ce profil pharmacologique, nouveau et inattendu, conduit à des 15 inhibiteurs puissants de l'hypersensibilité viscérale et des régulateurs de la motricité colique, symptômes majeurs des troubles fonctionnels intestinaux (IBS). Mais également, les composés démontrent des activités antisécrétaires spécifiques de l'intestin étendues à des propriétés antidiarrhéiques 20 puissantes en l'absence de ralentissement du transit colique (dans les conditions non pathologiques).

Les dérivés de benzoxazine selon la présente invention répondent à la formule générale (I)

25



30 dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C₁₋₄ alcoxyle, méthyle, hydroxy ou amino,

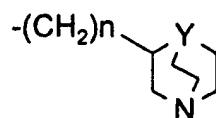
R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, un phényle ou un

35 benzyle,

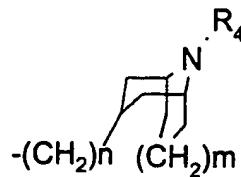
X représente un atome d'oxygène, un groupe -NH- ou -N(C₁₋₄ alkyle)-, et

A est un groupe de formule B ou C

5



B



C

dans lesquelles:

Y représente un atome d'azote ou un groupe méthylène,
 10 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-4} alkyle,
 ou un benzyle,
 n est égal à 0 ou 1, et
 m est égal à 0 ou 1.

15 Dans la présente demande :

- C_{1-4} représente une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 à 4 atomes de carbone, telle que par exemple un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tert-butyle,
- le terme alkyle ou alcoxy représente respectivement un alkyle ou alcoxy à chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, et
- 20 - halogène représente un atome d'iode, brome, chlore ou fluor.

25 Les composés de formule générale (I) comportent un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

30

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

35

Les composés préférés selon l'invention sont les composés pour lesquels :

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-4} alkyle, plus particulièrement

un méthyle.

D'autres composés préférés sont ceux pour lesquels A représente un groupe de formule C, plus particulièrement ceux pour lesquels A représente un groupe de formule C et X représente un atome d'oxygène. Parmi ces derniers, les composés pour lesquels m=0 et n=0 sont préférés.

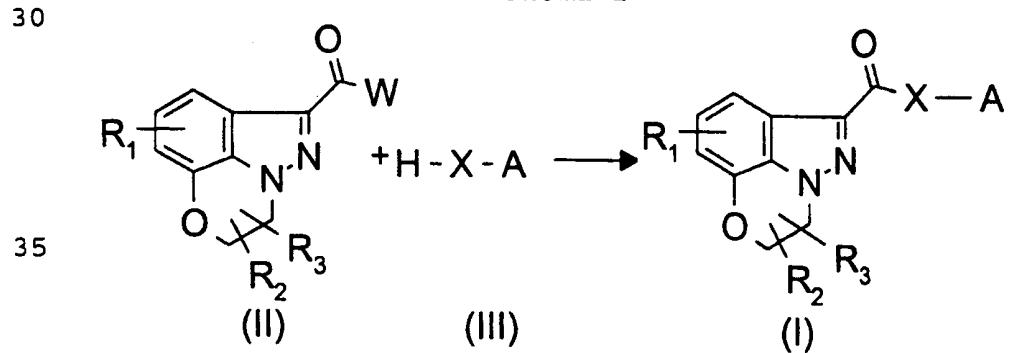
Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés illustrés dans les schémas qui suivent.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés, selon le schéma 1, par réaction d'un composé de formule (II), dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) et W représente un halogène, en particulier un atome de chlore, avec un composé de formule (III), dans laquelle X et A sont définis comme dans la formule (I).

Par exemple, lorsque X représente un atome d'oxygène, la réaction peut se faire par formation préalable de l'alcoolate correspondant au moyen de butyllithium dans du tétrahydrofurane.

Lorsque X représente une amine, soit NH ou N-C₁₋₄ alkyle, la réaction peut s'effectuer dans un solvant organique, tel que le chloroforme ou le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine. Ces réactions d'estérification ou d'amidification, bien connues de l'homme du métier, peuvent se réaliser à une température comprise entre -10°C et +50°C.

Schéma 1



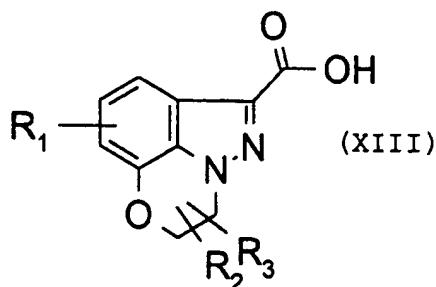
Les produits de départ sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

5

Ainsi, par exemple, les composés H-X-A de formule (III), dans laquelle $n = 0$ et X représente un atome d'oxygène ou un groupe NH et A est un groupe de formule B, sont disponibles dans le commerce. Les composés H-X-A de formule (III), dans laquelle $n = 1$ et X représente un atome d'oxygène ou un groupe NH et A est un groupe de formule B, sont décrits dans *J. Med. Chem.* (1991), 34, 2732 et le composé (III) de formule H-X-A, dans laquelle $n = 1$, X représente NH et A est un groupe de formule B dans laquelle Y représente un atome d'azote, est décrit dans la demande de brevet française n°2735475.

Les composés H-X-A de formule (III), dans laquelle A est un groupe de formule C, sont également décrits dans la littérature, par exemple, dans les publications suivantes : *J. Am. Chem. Soc.* (1958), 80, 4677 ; *Tet. Lett.* (1996), 37, 3977 et dans les brevets DE3322574 et EP081054.

25 Les composés de formule (II) décrits dans le schéma 1, dans laquelle W est un atome de chlore et R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I), peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIII) par activation de l'acide carboxylique en chlorure d'acide au moyen de chlorure de thionyle ou de chlorure d'oxalyle selon des méthodes 30 connues de l'homme du métier.

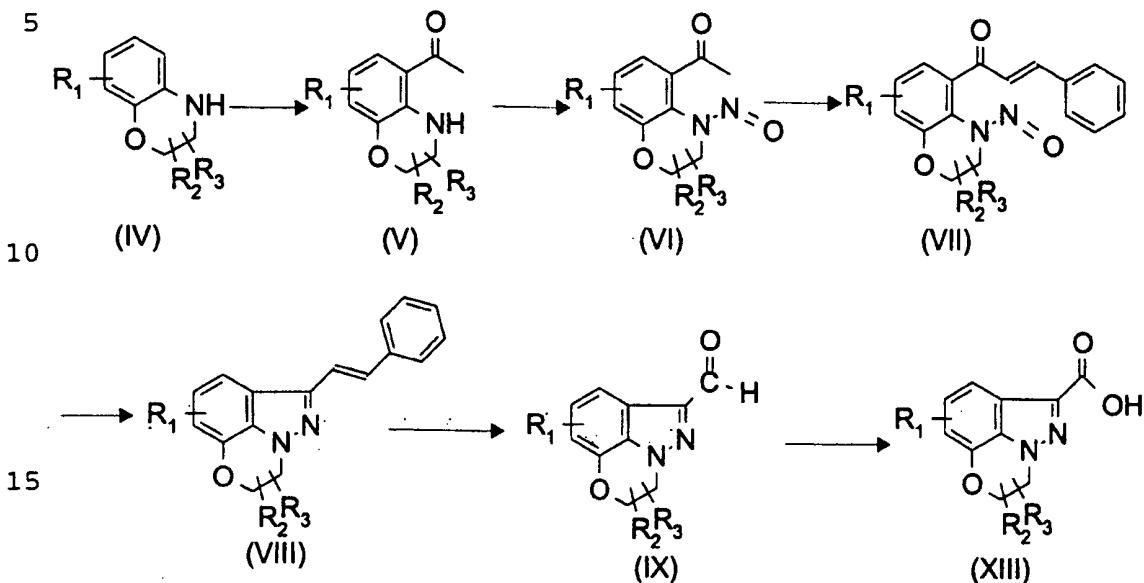


35

Les composés de formule (XIII) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans le schéma 2, à partir de dérivés

de formule (IV), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I).

Schéma 2

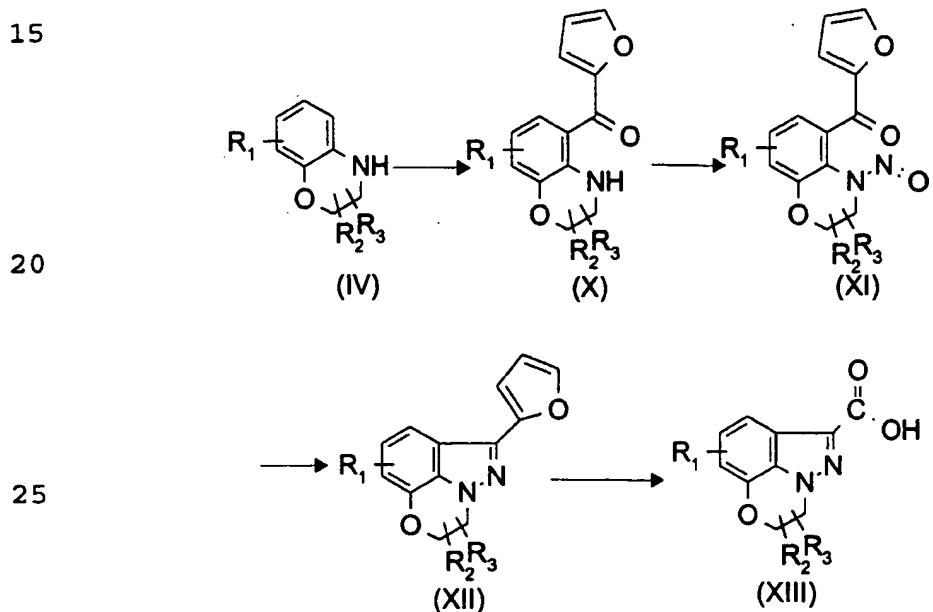


Selon ce schéma, les composés de formule (IV) peuvent être traités au moyen de trichlorure de bore et d'acétonitrile dans les conditions décrites par T. Sugasawa et coll., *J. Am. Chem. Soc.* (1980) 100 1357, pour donner les composés de formule (V), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), suivi d'une N-nitrosation avec du nitrite de sodium en milieu acide, dans les conditions connues de l'homme du métier (*Jerry March, Advanced Organic Chemistry*, éd. John Wiley & Sons, 3rd éd., pp 572), pour donner les composés de formule (VI). Les composés de formule (VI) peuvent ensuite être traités dans les conditions de réaction de Knoevenagel, connue de l'homme du métier (*Jerry March, Advanced Organic chemistry*, éd. John Wiley & Sons, 3rd éd., 835-841), pour donner les composés de formule (VII), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I). La fonction N-nitroso des composés de formule (VII) peut être réduite à l'aide de zinc en poudre en présence d'acide acétique et immédiatement cyclisée pour donner les composés de formule (VIII), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I). Enfin, les composés de formule (IX) peuvent être préparés par oxydation des composés de formule (VIII), en présence d'ozone ou par

traitement avec du périodate de sodium et du tétr oxyde d'osmium pour donner le composé de formule (IX). Ce dernier peut ensuite être oxydé à l'aide de nitrate d'argent en présence de potasse pour conduire aux composés de formule 5 (XIII), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I).

10 Alternative, on peut préparer les composés de formule (XIII), dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), suivant le procédé général décrit dans le 15 schéma 3.

Schéma 3



30 Selon ce schéma, les composés de formule (X) peuvent être préparés à partir des dérivés de formule (IV) par réaction de 2-cyanofurane et de trichlorure de bore dans des conditions de réaction décrites par Sugashawa, ci-dessus référencé. Les composés de formule (XII) peuvent ensuite être obtenus par N-nitrosation des composés de formule (X) suivie de la 35 réduction des composés résultant de formule (XI) à l'aide de zinc et par cyclisation subséquente de l'intermédiaire. Enfin les composés de formule (XII) sont oxydés par traitement avec un mélange de permanganate de potassium et de carbonate de

potassium dans de l'acétonitrile ou alternativement dans un mélange de benzène et d'acétone (*Chem. Abs.* 55, p.16518, 1961) pour donner les composés de formule (XIII), dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule 5 (I).

Les composés de formule (IV) peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

10 Par exemple, les composés de formule (IV), dans laquelle R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réaction d'un dérivé 2-aminophénol avec le chlorure de chloroacétyle dans des conditions de transfert de phase (X. Huang et coll., *Synthesis* (1984) 10 851), suivie d'une 15 réaction de réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium ou d'un complexe de borane, généralement dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique.

20 De même, les composés de formule (IV), dans laquelle R₂ et/ou R₃ représentent un groupe C₁₋₄ alkyle, phényle ou benzyle peuvent être directement préparés par réaction d'un dérivé 2-nitrophénol avec respectivement de la chloracétone ou du 2-chloro ou 2-bromoacétophénone en présence de nickel de Raney, 25 dans de l'éthanol (Melloni et coll. *J. Het. Chem.* (1983) 20 259).

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans 30 toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses et les spectres RMN et IR confirment les structures des composés.

PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE (I)

Exemple 1 : Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-5 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Un mélange de 2,5 g (0,0122 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de 2,5 ml de chlorure de thionyle et de quelques gouttes de 10 diméthylformamide dans 80 ml de 1,2-dichloroéthane est chauffé à 80°C pendant 1 heure 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir le chlorure d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

A une solution de 2,75 g (0,0195 mole) de endo-8-méthyl-8-15 azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol dans 100 ml de tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte 10 ml (0,02 mole) de sec-butyl lithium 2 M dans du pentane. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min, puis une solution du chlorure d'acide (0,0122 mole), obtenu précédemment, dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane 20 est additionnée goutte à goutte. On agite à température ambiante pendant 18 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée et on extrait le produit par du chloroforme, on lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à ce que le pH soit neutre, on 25 la sèche et on évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (90:10), on obtient 2,77 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base, une solution 30 d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion = 292°C (décomposition).

Exemple 2 : Chlorhydrate de N-(exo-8-méthyl-8-35 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

Un mélange de 0,363 g (0,0178 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de

0,19 ml (0,0021 mole) de chlorure d'oxalyle et de quelques gouttes de diméthylformamide dans 15 ml de tétrahydrofurane est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir le chlorure 5 d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

A une solution à 0°C de 0,620 g (0,0044 mole) de 3-endo-aminotropane et 0,26 ml de triéthylamine (0,0015 mole) dans 15 ml de tétrahydrofurane est additionnée goutte à goutte une 10 solution du chlorure d'acide (0,0021 mole), obtenu précédemment, dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et on extrait le produit par du chloroforme, on lave la phase organique avec de l'eau, on la 15 sèche et on évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,120 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution 20 d'éther chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion > 270°C.

De la même manière, on obtient le chlorhydrate de N-(endo-8-25 méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide ;
Point de fusion > 280°C.

Exemple 3 : Chlorhydrate de N-(endo-9-méthyl-9-30 azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

A partir de 0,600 g (2,94 moles) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et 35 de 0,900 g (0,0059 mole) de endo-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-amine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:0,1), on

obtient 0,350 g de produit sous forme de base libre. On ajoute à une solution du produit sous forme de base libre dans le chloroforme une solution d'éther chlorhydrique, on évapore les solvants et on cristallise le chlorhydrate ainsi obtenu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de chloroforme. Point de fusion = 270-272°C (décomposition).

5 **Exemple 4** : Chlorhydrate de N-[[8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]-7,8-dihdropyrazolo[1,5,4-10 de] [1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

A partir de 0,460 g (0,0023 mole) d'acide 7,8-dihdropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,570 g (0,0025 mole) de 8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1), on obtient 0,120 g de produit sous forme de base libre.

15 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'isopropanol chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le chlorhydrate.

20 Point de fusion > 255°C.

25 **Exemple 5** : 7,8-Dihdropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-9-(phénylethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yle.

30 A partir de 0,300g (0,0014 mole) d'acide 7,8-dihdropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,300 g (0,00122 mole) de endo-9-benzylazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (97:3:0,3), on obtient 0,240 g de produit sous forme de base libre.

35 Point de fusion ~ 60°C.

Exemple 6 : Chlorhydrate de 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

5 A partir de 1,2 g (0,0054 mole) d'acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 1,22 g (0,00864 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par

10 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (95:5), on obtient 1,03 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange

15 d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate

Point de fusion = 280°C (décomposition).

Exemple 7 : Chlorhydrate de 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

A partir de 0,250 g (0,00105 mole) d'acide 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,237 g (0,00168 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1), on obtient 0,26 g de produit sous forme de base libre.

25 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

30 Point de fusion = 296°C (décomposition).

35 Exemple 8 : Chlorhydrate de 7,7-diméthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

A partir de 0,23 g (0,00099 mole) d'acide 7,7-diméthyl-7,8-

dihydropyrazolo[1,5,4-~~de~~] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,225 g (0,0016 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par 5 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol(9:1), on obtient 0,3 g de produit sous forme de base libre.
En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange 10 d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.
Point de fusion = 173°C (décomposition).

Exemple 9 : Chlorhydrate de 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-~~de~~] [1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 15 endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

A partir de 0,25 g (0,001 mole) d'acide 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-~~de~~] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,226 g (0,0016 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par 20 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol(9:1), on obtient 0,305 g de produit sous forme de base libre.
En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.
Point de fusion > 300°C.
30 Exemple 10 : Ethanedioate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-~~de~~] [1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle.

Un mélange de 0,550 g (0,00269 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-~~de~~] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de 35 0,28 ml (0,00323 mole) de chlorure d'oxalyle et de quelques gouttes de diméthylformamide dans 10 ml de tétrahydrofurane est agité à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir le chlorure

d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

A une solution de 0,485 g (0,00432 mole) de 3-quinuclidinol dans 10 ml de tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte 1,5 ml (0,00378mole) de tert-butyl lithium à 2,5 M

5 dans l'hexane. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min, puis une solution du chlorure d'acide (0,00269 mole), obtenu précédemment, dans 10 ml de tétrahydrofurane est additionnée goutte à goutte. On agite à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée 10 et on extrait le produit par du chloroforme. On lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à ce que le pH soit neutre, on la sèche et on évapore le solvant.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et

15 d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,280 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre deux équivalents d'acide oxalique dans un mélange d'éthanol et de méthanol, on obtient l'éthanediotate.

20 Point de fusion = 221-222°C.

Exemple 11 : Chlorhydrate de (S)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

25

A partir de 0,460 g (0,00225 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,630 g (0,003 mole) de (S)-aminoquinuclidine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après

30 purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:1), on obtient 0,280 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution 35 d'éther chlorhydrique et après trituration dans de l'éther, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion = 266-268°C.

De la même manière, on obtient l'éthanedioate de (R)-N-(1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide ;
Point de fusion = 191-193°C.

5 Exemple 12 : Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyle.

10 A partir de 0,600 g (0,00294 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,665 g (0,0072 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-méthanol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de 15 méthanol et d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,580 g de produit sous forme de base libre.

20 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange de chloroforme et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

25 Point de fusion = 261°C.

Exemple 13 : Chlorhydrate de (R)-N-(1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide (2:1).

25 A partir de 0,204 g (0,001 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,25 g (0,0018 mole) de (R)-N-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanamine, traités selon les 30 conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:0,1), on obtient 0,075 g de produit sous forme de base libre.

35 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'isopropanol chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le dichlorhydrate.

Point de fusion > 250°C (décomposition).

PREPARATION DES INTERMEDIAIRES DE FORMULE (XIII)

Exemple 14 : Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2-carboxylique.

5

14.1. (3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone

A une solution de 15 g (0,11 mole) de 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane, maintenue à une température comprise entre 0 et 5°C et sous azote, on additionne lentement, pendant 1 heure, une solution de 200 ml (0,2 mole) de trichlorure de bore (1 M dans l'heptane). Le mélange est porté au reflux pendant 1 h 30 min, puis est refroidi avant d'additionner, pendant 20 min, une solution de 20 ml (0,22 mole) de 2-furonitrile dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures puis laissé une nuit à température ambiante. Afin d'hydrolyser l'intermédiaire imine formé, on refroidit le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée, on y additionne 500 ml d'acide chlorhydrique 3 M, la température étant maintenue entre 5 et 8°C, puis on le porte au reflux pendant 45 min.

On refroidit à nouveau le mélange et on l'alcalinise jusqu'à pH 11 par addition de soude concentrée à 30%. On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

On récupère 11,7 g de produit, cristallisé dans l'hexane.

Point de fusion = 63°C.

De la même manière, on obtient :

35 -7-Fluoro-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone ;

Point de fusion = 102°C ;

- 2,2-Diméthyl-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone ; Point de fusion = 83°C.

14.2. Furan-2-yl (4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)méthanone.

A une solution de 11,7 g (0,051 mole) de (3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanol dans 400 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on additionne rapidement 4,33 g (0,063 mole) du nitrite de sodium dissous dans 60 ml d'eau. Puis on additionne lentement, pendant 1 heure, en maintenant la température entre 0 et 5°C, une solution de 5,2 g d'acide sulfurique concentré et 60 ml d'eau. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure. On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec de l'eau, on la séche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant à sec.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. On obtient 12,3 g de produit.

Point de fusion = 135°C.

Sont obtenus de manière analogue :

- 7-Bromo-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)-furan-2-yl méthanol ;
Point de fusion = 257°C ;
- 2,2-Diméthyl-(4-nitroso-7-bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanol ;
Point de fusion = 130°C.

14.3. 2-Furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

A une solution de 12,3 g (0,0477 mole) de (4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanol dans 110 ml d'acide acétique glacial et 500 ml de méthanol, on additionne par petites quantités 12,5 g (0,19 mole) de zinc en poudre. L'addition dure 20 min et la température du milieu réactionnel monte jusqu'à 25°C. On laisse revenir à température ambiante, on filtre le zinc et on concentre sous pression réduite le filtrat. L'acide acétique restant est éliminé par évaporation azéotropique à l'aide de toluène. On

extrait le produit avec 300 ml d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique respectivement avec 170 ml d'acide chlorhydrique 1N, 170 ml d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, deux fois avec 170 ml de soude 2N et à l'eau. On sèche la 5 phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle (3:1).

On obtient 8,7 g de produit.

10 Point de fusion = 115°C.

Sont obtenus de manière analogue :

- 4-Fluoro-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine ;

15 Point de fusion = 122°C ;

- 4-Méthyl-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;

Point de fusion = 72°C ;

- 7,7-Diméthyl-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]

20 [1,4]benzoxazine ;

Point de fusion = 112°C ;

- 4-Bromo-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;

Point de fusion = 140°C.

25

14.4. Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique.

A une solution, refroidie à -5°C, de 4 g (0,0177 mole) de 2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine 30 et 2,44 g (0,016 mole) de carbonate de potassium dans 50 ml d'acetonitrile, on additionne par petites quantités 16 g (0,10 mole) de permanganate de potassium ; la température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser 30°C. On laisse sous agitation à 15°C pendant 1 heure, puis on ajoute 16 ml d'acide formique en 1 heure. On additionne ensuite 12 ml d'hydrogénosulfate de sodium sont ajoutés et 8 ml d'acide formique pour atteindre un pH-4. Le précipité est filtré puis lavé avec de l'acetonitrile. Le filtrat est concentré sous

pression réduite, repris dans de l'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. Le solide est ensuite filtré, lavé abondamment à l'eau et séché. On obtient 1,3 g de produit.

5 Point de fusion = 240°C.

De la même manière, on obtient :

-Acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]
[1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

10 Point de fusion = 265°C ;

- Acide 4-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]
[1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

Point de fusion = 220°C ;

- Acide 7,7-diméthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]

15 [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

Point de fusion = 248°C.

Exemple 15 : Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]-benzoxazine-2-carboxylique.

20

15.1. 1-(3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone.

A une solution de 7 g (0,0518 mole) de 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 75 ml de 1,2-dichloroéthane, maintenue à une température comprise entre 0 et 5°C et sous azote, on additionne lentement, pendant 1 heure, une solution de 100 ml (0,1 mole) de trichlorure de bore (1 M dans l'heptane). Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures. Il est refroidi et on additionne en 20 min une solution de 5,36 ml (0,102 mole) d'acetonitrile dans 15 ml de 1,2-dichloroéthane.

30 Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures puis laissé une nuit à température ambiante. Afin d'hydrolyser l'intermédiaire imine formé, on refroidit le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée et on additionne 500 ml d'acide chlorhydrique 3 M, la température étant maintenue entre 5 et 8°C, puis on le porte au reflux pendant 45 min.

35 On refroidit à nouveau le mélange et on l'alcalinise jusqu'à pH 11 par de la soude concentrée à 30%. On extrait le produit

avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice 5 en éluant par du dichlorométhane.

On récupère 1,6 g de produit sous forme d'huile.

Point d'ébullition = 70°C (P=0,6 mm Hg; 4,13 kPa).

15.2. 1-(4-Nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone.

A une solution, refroidie à 0°C, de 4,75 g (0,0268 mole) de (3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone dans 70 ml de dichlorométhane, on additionne rapidement 2,39 g (0,034 mole) 15 du nitrite de sodium dissous dans 30 ml d'eau puis, pendant 1 heure, en maintenant la température entre 0 et 5°C, une solution de 2,15 g d'acide sulfurique concentré et 30 ml d'eau. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure.

20 On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant à sec.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

25 On obtient 5,5 g de produit sous forme d'huile.

De la même manière, on obtient :

- 7-Fluoro-8-méthyl-1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone ;

30 Point de fusion = 101°C.

15.3. 2-(2-Phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine.

35 On dissout 1 g (0,0268 mole) de soude dans 5 ml d'eau. Une solution glacée de 5,5 g (0,0268 mole) de 1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone, 2,84 g (0,0268 mole) de benzaldéhyde, fraîchement distillé, et 80 ml d'éthanol absolu est additionnée goutte à goutte, en 20 min, à 0-5°C.

Le mélange est agité à 0-5°C pendant 2 heures, 50 ml de chlorure de méthylène sont alors additionnés et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Après addition de 200 ml d'eau, la phase organique recueillie est 5 séchée et le solvant est distillé sous pression réduite.

Le produit obtenu, le 1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)-3-phénylpro-2-én-1-one, est dissous dans un mélange de 70 ml de méthanol et 15 ml d'acide acétique. On additionne avec précaution 6 g (0,09 mole) de zinc en poudre 10 à une température comprise entre 0 et -5°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h 30 min à 0-5°C. On additionne 200 ml de méthanol, on filtre sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. On extrait le produit avec du dichlorométhane et on lave successivement 15 avec de l'acide chlorhydrique 1N, de la soude 2N et de l'eau. La phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane : méthanol (99,8:0,2). On obtient 2,7 g de produit sous forme d'huile.

20

De la même manière, on obtient :

-4-Fluoro-8-méthyl-2-(2-phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;

Point de fusion = 98°C;

25

15.4. 7,8-Dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde.

Ce composé est obtenu selon deux procédés :

30

Procédé A :

A une solution de 2,7 g (0,0103 mole) de 2-(2-phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine dans 100 ml de dichlorométhane, refroidie à -60°C, on fait barboter, 35 pendant 1h 15 min, un flux de 2,06 g d'ozone. On laisse lentement remonter la température à -50°C, on fait barboter un courant d'azote et on additionne une solution de 4,32 ml (0,031 mole) de triéthylamine dans 50 ml de dichlorométhane. On agite pendant 18 heures en laissant revenir à température

ambiante et on porte au reflux du solvant pendant 3 heures. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.

On obtient 0,5 g de produit.

5 Point de fusion = 145°C.

De la même manière, on obtient :

- 4-Fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

10 Point de fusion = 147°C.

Procédé B :

On dissout 5 g (0,019 mole) de 2-(2-phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine dans 100 ml

15 d'éther et 100 ml d'eau, puis 0,1 g (0,0004 mole) de tétr oxyde d'osmium sont additionnés et le mélange est agité pendant 15 min.

On additionne par petites quantités, à température ambiante, 7,3 g (0,034 mole) de périodate de sodium et on agite le 20 mélange pendant 2 heures. De nouveau, 0,1 g de tétr oxyde d'osmium est additionné, puis on additionne 3,6 g (0,0168 mole) de périodate de sodium par petites portions et on agite pendant 2 heures. Le mélange est alors lavé avec de l'eau. La 25 phase éthérée est filtrée, séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

On obtient 1,75 g de produit.

Sont obtenus de manière analogue :

30 -4-Fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

Point de fusion = 170°C.

- 3-Chloro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

35 Point de fusion = 262°C.

15.5. Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique.

Une solution de 0,64 g (0,00163 mole) de nitrate d'argent dans 1 ml d'eau et une solution de 0,5 g de potasse dans 10 ml d'eau sont successivement additionnées à température ambiante à une solution de 0,3 g (0,00163 mole) de 7,8-5 dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde dans 10 ml d'éthanol. Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante, filtré sur célite et lavé à l'eau. Le filtrat est repris par du dichlorométhane, la phase aqueuse est séparée et acidifiée à pH 4 par de l'acide acétique. Le 10 produit désiré est extrait du mélange acide par du dichlorométhane. La phase organique est recueillie, séchée et évaporée sous pression réduite.

On obtient 0,28 g de produit.

Point de fusion = 238°C.

15

Sont obtenus de manière analogue :

-Acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]

[1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

Point de fusion = 265°C ;

20 -Acide 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

Point de fusion = 242°C ;

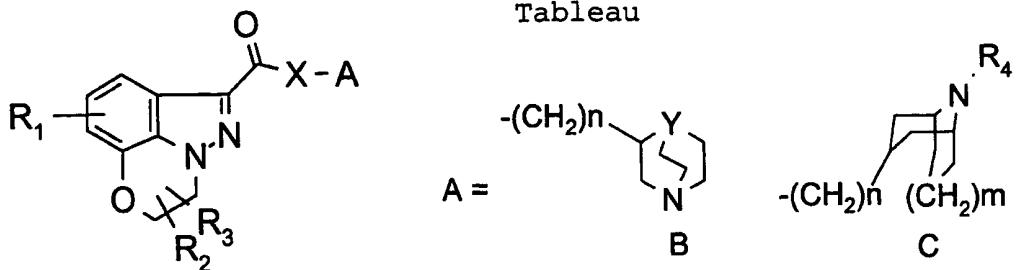
- Acide 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de]

[1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

25 Point de fusion = 186-187°C .

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Tableau



n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A	m	n	Y	F° (C)	Sel
1	H	H	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	292 (d)	HCl
2	H	H	H	CH ₃	NH	C ^e	0	0	-	>280	HCl
3	H	H	H	CH ₃	NH	C ^x	0	0	-	>270	HCl
4	H	H	H	CH ₃	NH	C ^e	1	0	-	270-2 (d)	HCl
5	H	H	H	benzyle	O	C ^x	0	0	-	127-8	base
6	H	H	H	benzyle	O	C ^e	1	0	-	60	base
7	H	H	H	benzyle	O	C ^e	0	0	-	>220	ox.
8	H	H	H	benzyle	NH	C	0	1	-	>255	HCl
9	4-F	H	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	280 (d)	HCl
10	4-F	8-CH ₃	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	296 (d)	HCl
11	4-Br	H	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	310 (d)	HCl
12	H	7-CH ₃	7-CH ₃	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	173 (d)	HCl
13	3-Cl	H	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	>300	HCl
14	H	H	H	H	O	C ^e	0	0	-		
15	H	H	H	-	O	B	-	0	CH ₂	221-2	ox.
16	H	H	H	-	NH	B	-	0	CH ₂	191-3	ox.
17	H	H	H	-	NH	B	-	0	CH ₂	266-8	HCl
18	H	H	H	-	O	B	-	1	CH ₂	261	HCl
19	H	H	H	-	NH	B	-	1	CH ₂	>280	HCl
20	H	H	H	-	NH	B	-	1	N	>250 (d)	2HCl
21	4-CH ₃	H	H	CH ₃	O	C ^e	0	0	-	270 (d)	ox.

Dans la colonne "Sel", l'abréviation "ox." représente un sel d'éthanediolate et "HCl" désigne un chlorhydrate. Dans la colonne A "C^e" et "C^x" indique que le composé C est soit sous forme respectivement endo ou exo. Dans la colonne "F° C", "d" désigne un point de fusion avec décomposition.

Les composés de formule (I) selon l'invention, ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison du [³H]-(S)-zacopride avec les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₃ du cortex de rat, selon la méthode décrite par N.M. Barnes et Coll., dans *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 548-551 (1988).

10 Des rats mâles Sprague-Dawley (OFA, Iffa credo) de 200 à 250 g sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. On dissèque le cortex et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron® (position 7,20 s) dans 20 volumes de tampon Tris 25 mM (pH = 7,4, 22°C). On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à

15 45000xg (dans une centrifugeuse SORVALL munie d'un rotor SS34), puis le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé à 37°C pendant 10 min sous agitation. On dilue ensuite la suspension à 20 volumes à l'aide de tampon Tris et on centrifuge dans les mêmes

20 conditions que précédemment. Le culot obtenu est remis en suspension dans 5 volumes de tampon Tris puis réparti en fractions aliquotes de 5 ml qui sont congelées à -80°C. Le jour de l'expérience, la préparation est décongelée à 4°C puis diluée 1,2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-

25 NaCl (Tris 25 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4, 22°C).

La suspension membranaire (100 µl, 1 mg de protéines) est incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [³H]-(S)-zacopride (activité spécifique : 75-85 Ci/mmol, Amersham, Little Chalfont, Royaume-Uni) dans un volume final

30 de 500 µl de tampon Tris-NaCl, en l'absence ou en présence du composé à tester.

On arrête l'incubation par filtration en utilisant des filtres Whatman GF/B® préalablement traités avec de la polyéthylénimine (0,1%). Chaque tube réactionnel est

35 prédilué avec 4 ml de tampon Tris-NaCl puis rincé 3 fois avec 4,5 ml de tampon Tris-NaCl.

Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve (120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique

est déterminée en présence de 10 μM de MDL 72222 (ligand décrit dans l'article N. M. Barnes et coll. ci-dessus référencé).

Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le 5 pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [^3H] - (*S*) - zacopride, puis la concentration du composé inhibant 50 % de la liaison spécifique du [^3H] - (*S*) - zacopride (CI₅₀). Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,5 nM et 2 μM , de préférence entre 1 nM et 10 nM et plus 10 particulièrement entre 1 nM et 5 nM.

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₃ du muscle lisse de côlon descendant isolé de cobaye, selon la méthode 15 décrite par Grossman et coll. dans *Br. J. Pharmacol.* (1989) 97 451.

La sérotonine (0,1-100 μM), après blocage des récepteurs de types 5-HT₁ et 5-HT₂ (Méthysergide 0,1 μM) et 20 désensibilisation des récepteurs 5-HT₄ (5-méthoxytryptamine 10 μM) provoque une contraction, dépendante de la concentration, de la partie musculaire lisse du côlon descendant de cobaye, par stimulation des récepteurs 5-HT₃. Les contractions sont enregistrées en isométrie.

L'effet antagoniste d'un composé sur les récepteurs 25 sérotoninergiques 5-HT₃ est quantifié par la mesure du déplacement d'une courbe effet-concentration témoin de sérotonine (concentrations successives croissantes non cumulées), à des concentrations comprises entre 1 nM et 0,1 μM , avec une incubation de 30 min.

30

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans *Br. J. Pharmacol.*, 109, 618-624 (1993).

35 On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à -80°C. Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à +4°C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50mM (pH = 7,4 à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur

Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à 48000xg, on récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de 5 tissu frais/ml). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle.

On incube 100 µl de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 min, en présence de 0,1 nM de [³H]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mmol), dans un volume final de 1 ml de 10 tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4 ml de tampon à 0°C et on filtre de nouveau. On mesure la 15 radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de sérotonine 30 µM. La liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le 20 pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [³H]GR113808, puis la concentration du composé testé qui inhibe 50% de la liaison spécifique (CI₅₀).

Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 1 nM et 25 2µM, de préférence entre 1nM et 50 nM et plus particulièrement entre 1 nM et 12,5 nM.

Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à 30 leurs effets agonistes ou antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans l'œsophage de rat selon la méthode décrite par Baxter et coll., dans *Naunyn Schmied Arch. Pharmacol.* (1991), 343, 439.

On utilise des rats mâles Sprague Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'œsophage, on élimine la couche 35 musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95% O₂ et 5% CO₂), et on la connecte à un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g.

On induit une contraction du tissu par l'addition de 0,5 μ M de carbachol, on attend que la contraction se stabilise (15 min), puis on expose la préparation au composé à étudier, en concentration cumulées croissantes de 0,1 nM à 1 μ M.

5 Les composés qui induisent une relaxation sont caractérisés comme des agonistes 5-HT₄. Pour les composés qui n'induisent pas de relaxation, la préparation est exposée à la sérotonine en concentrations cumulées croissantes, de 0,1 nM jusqu'à une concentration induisant une relaxation maximale, et la courbe 10 de relaxation due à la sérotonine, en présence du composé à étudier, est alors comparée à une courbe témoin établie en l'absence du dit composé. Si sa présence induit un déplacement de la courbe vers la droite, le composé étudié 15 est caractérisé comme un antagoniste 5-HT₄.

15

Les pK_b des composés selon l'invention se situent entre 5 et 10, de préférence entre 7,5 et 9.

20 A titre de comparaison, le composé n° 1 dans le tableau, exemple 1, selon l'invention, le plus proche des exemples décrits dans la demande EP 0 350 130, soit du composé de l'exemple IV, ont été testés selon les protocoles décrits ci-dessus. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

25

	CI ₅₀ nM		pK _b
	5-HT ₃	5-HT ₄	
Exemple 1	2,5	5,2	8,0
Exemple IV EP0350130	2,3	25,0	7,0

30

Les résultats de ces tests biologiques mettent en évidence l'activité mixte équilibrée des composés selon l'invention, comme antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et 35 5-HT₄, spécificité qui n'est pas obtenu pour les composés de la demande EP 0 350 130. Cet activité mixte équilibrée procure les avantages tels que mentionnés auparavant.

Ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de

médicaments destinés à agir en tant qu'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et 5-HT₄.

Ainsi, les composés de l'invention de formule (I), sont 5 particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles fonctionnels intestinaux tels que la les troubles moteurs et sécrétoires intestinaux, les troubles de la sécrétion intestinale, du côlon irritable, de la viscérosensibilité, des douleurs intestinales, diarrhée, mais 10 également du reflux œsophagien, ; de la fibrose kystique du pancréas, du syndrome carcinoïde ; de l'incontinence urinaire ou intestinale, du mégacôlon.

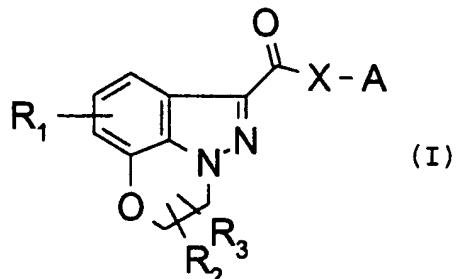
D'autre part, les composés de l'invention, de part leur 15 affinité vis à vis des récepteurs 5-HT₃ peuvent encore être utilisés en vue du traitement et/ou de la prévention des nausées et vomissements, par exemple consécutifs à un traitement antitumoral ou à l'administration d'un anesthésique ; du spasme œsophagien ; des troubles du système 20 nerveux central tels que la schizophrénie, la manie, l'anxiété et la dépression ; des troubles de la cognition tels que la démence sénile du type de la maladie d'Alzheimer ou démences liées à l'âge, les déficits de mémoire et d'attention, les déficiences cérébrales vasculaires, la 25 maladie de Parkinson ; les psychoses ; la dyskinésie, les douleurs, migraines et maux de tête ; des troubles de la dépendance ou du sevrage de l'alcool ou de drogues ; des troubles de la fonction gastro-intestinale tels que dyspepsie, ulcère peptique, aigreurs d'estomac, flatulences ; 30 des troubles du système cardio-vasculaire et des troubles respiratoires.

Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes 35 formes convenant à une administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,005 à 5 mg/kg, 1 à 4 fois par jour.

Revendications

1. Composé de formule (I)

5



9

dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C_{1-4} alcoxyle, méthyle, hydroxy ou amino.

15 R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-4} alkyle, un phényle ou un benzyle.

X représente un atome d'oxygène, un groupe -NH- ou -N(C₁₋₄ alkyle)-, et

20 A est un groupe de formule B ou C

25

$-(CH_2)_n$


B

$-(CH_2)_n$


C

dans lesquelles:

Y représente un atome d'azote ou un groupe méthylène,

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-4} alkyle.

30 ou un benzyle,

n est égal à 0 ou 1, et

m est égal à 0 ou 1.

sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomère, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition à des

35 acides pharmaceutiquement acceptables

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1

caractérisé en ce que R_2 et R_3 identiques ou différents.

représentent un atome d'hydrogène ou un groupe C_2 : alkyle

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que A représente un groupe de formule C.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1

5 caractérisé en ce qu'il consiste en le :

- Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle;
- Chlorhydrate de N-(exo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide;
- Chlorhydrate de N-(endo-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide;

15 Chlorhydrate de N-[[8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide;

- 7,8-Dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-9-(phénylméthyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yle;

20 - Chlorhydrate de 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle;

Chlorhydrate de 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-

25 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle;

Chlorhydrate de 7,7-diméthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle;

Chlorhydrate de 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle;

30 Ethanedioate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle;

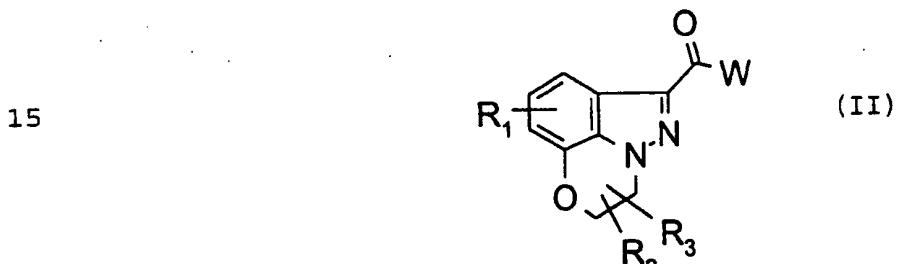
35 Chlorhydrate de (S)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide;

Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyle; ou

Chlorhydrate de (R)-N-(1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide (2:1).

5 5. Composé selon la revendication 4 caractérisé en ce qu'il consiste en le chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

10 6. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



15 dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la
 20 revendication 1 et W représente un halogène, avec un composé H-X-A dans laquelle X et A sont tels que définis dans la revendication 1.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par un
 25 composé selon la revendication 1.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1 et un ou plusieurs excipients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No
PCT/FR 98/02221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D519/00 A61K31/535 // (C07D519/00, 498:00, 451:00),
(C07D519/00, 498:00, 453:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 350 130 A (DUPHAR) 10 January 1990 cited in the application see page 4, line 30 - line 41	1,7
P, A	WO 98 11112 A (SYNTHELABO) 19 March 1998 see page 25, line 30 - page 26, line 19; claim 1	1,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 1999

Date of mailing of the international search report

09/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No
PCT/FR 98/02221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 350130	A 10-01-1990	AU	624161 B	04-06-1992
		AU	3782889 A	11-01-1990
		DK	330789 A	08-01-1990
		JP	2059580 A	28-02-1990
		US	4950759 A	21-08-1990
		US	4985424 A	15-01-1991
WO 9811112	A 19-03-1998	FR	2753196 A	13-03-1998
		AU	4211997 A	02-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No
PCT/FR 98/02221

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D519/00 A61K31/535 // (C07D519/00, 498:00, 451:00),
(C07D519/00, 498:00, 453:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 350 130 A (DUPHAR) 10 janvier 1990 cité dans la demande voir page 4, ligne 30 - ligne 41 ---	1,7
P, A	WO 98 11112 A (SYNTHELABO) 19 mars 1998 voir page 25, ligne 30 - page 26, ligne 19; revendication 1 -----	1,7

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26 janvier 1999

09/02/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Domestic International No
PCT/FR 98/02221

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 350130	A 10-01-1990	AU	624161 B	04-06-1992
		AU	3782889 A	11-01-1990
		DK	330789 A	08-01-1990
		JP	2059580 A	28-02-1990
		US	4950759 A	21-08-1990
		US	4985424 A	15-01-1991
WO 9811112	A 19-03-1998	FR	2753196 A	13-03-1998
		AU	4211997 A	02-04-1998